ITEM 256 : PROTEINURIE – SYNDROME NEPHROTIQUE

PROTEINURIE

Physiopathologie

Protéinurie physiologique = **100 à 150 mg/j** (< 0,2 g/jour) pour 10 à 15 kg/j de protéines passant par le système rénal
- **30%** d'albumine et **70%** de protéines de bas poids moléculaire
- **Paroi du capillaire glomérulaire** : s'oppose à la filtration de la majorité des protéines (notamment de l'albumine)
- **Tubule proximale** : réabsorption de la grande majorité des protéines filtrées en raison de leur faible poids moléculaire
- **60%** proviennent d'une **filtration des protéines du plasma** : **protéines de bas poids moléculaires** < 70 kDa principalement = **lysozyme, β2-microglobuline, chaînes légères κ et λ**, avec **albumine** en faibles quantités
- **40%** proviennent de la **sécrétion tubulaire d'uromoduline** (**protéine de Tamm-Horsfall**) **ou de l'urothélium** (**urokinase**)

Analyse quantitative

Bandelette urinaire

= Méthode semi-quantitative = technique de dépistage : détecte la présence d'albumine > **50-100** mg/L
- Détecte seulement l'albumine (et non les chaînes légères d'Ig ni les protéines de bas PM)
- Faux positif : urines alcalines (pH > 9), bandelettes mal conservées, contamination par un désinfectant
  . Résultat normal ou non significatif : **aucune**, **traces** ou **1+** (< 0,3 g/L)
  . Résultat anormal, à confirmer par un dosage pondéral : **2+** (≈ 1 g/L) ou **3+** (≈ 3 g/L)

Dosage pondéral de protéinurie

- **Protéinurie des 24h** (en g/24h) : N < **0,2 g/j**, valeur anormale si > **0,3 g/j**
- **Rapport protéinurie/créatininurie** sur **échantillon urinaire** (préférentiellement sur urines du matin) : avec 1 g de créatininurie ≈ 10 mmol de créatininurie ≈ excrétion urinaire sur 24h
  - Gêné par une **hématurie macroscopique** (= **1 à 2 g/j** de protéinurie) ou une **pyurie**
  - Le débit de protéinurie diminue souvent quand le DFG est < 50 mL/min

Seuil	mg/24h	mg/mmol de créatininurie	mg/g de créatininurie
Albuminurie normale	< 30	< 3	< 30
Microalbuminurie	**30 à 300**	3 à 30	30 à 300
Albuminurie	**> 300**	> 30	> 300
Protéinurie	**> 300**	> 30	> 300

Analyse qualitative

Électrophorèse des protéines urinaires = Étude qualitative

- **Protéinurie glomérulaire sélective** = protéines de PM ≥ 69 kDa avec **albumine > 80%** : généralement néphropathie glomérulaire sans lésion décelable au microscopique (lésions glomérulaires minimes)
- **Protéinurie glomérulaire non sélective** = toutes les classes de globulines du sérum avec un taux **d'albumine compris entre 50 et 80%**.
- **Protéinurie tubulaire** (trouble de réabsorption tubulaire proximale) = protéinurie < 1 g/j avec ↗ lysozyme, β2-microglobuline et chaînes légères d'Ig et ↘ **albumine < 10-20%** : isolée (rarement) dans un **syndrome de Fanconi** ou **autre tubulopathie** ou une **néphropathie tubulo-interstitielle**, ou accompagnée (masquée) par une protéinurie glomérulaire
- Protéinurie de surcharge :
  . Taux élevé de production de protéines physiologiques : **chaînes légères κ et λ** → dysglobulinémie (Myélome, amylose, MGUS)
  . Libération de protéines absentes à l'état normal: **hémoglobine, myoglobine**

Micro-albuminurie

= Dosage radio-immunologique : pathologique si excrétion urinaire d'albumine de 30 à 300 mg/j (ou 30 à 300 mg/g de créatininurie ou > 20 à 200 mg/L ou albumine/créatininurie = 3 à 30 mg/mmol)
- **Spécifique** d'une atteinte glomérulaire chez le diabétique ++
- Diabétique (surtout type 1) : marqueur de **glomérulopathie diabétique débutante**, mesuré 1/an
- Dans la population générale : **marqueur indépendant de risque cardiovasculaire élevé, notamment en cas d'hypertension. Elle témoigne d'une dysfonction endothéliale**

Situation clinique

Protéinurie intermittente ou transitoire

= Protéinurie < 1 g/24h, asymptomatique, transitoire
- **Protéinurie orthostatique** (en **période pubertaire** (12-16 ans), longiligne, disparaît < 20 ans) : **bénigne**, disparition de la protéinurie en clinostatisme (après 2h de décubitus dorsal ou la nuit) -> Aucun examen complémentaire n'est préconisé une fois que le diagnostic est confirmé.
- **Protéinurie d'effort** : au décours d'un exercice physique intense et prolongé.
- Si pathologies : **fièvre élevée, infection urinaire, insuffisance ventriculaire droite**, **polyglobulie**

Protéinurie permanente

Bilan étiologique : **Antécédents, PA**, **sédiment urinaire/ECBU**, **créatininémie**, **glycémie**, **iono sang**, **échographie rénale**
+ **Immunoélectrophorèse sérique et urinaire** > 45 ans (recherche de gammapathie)
± **PRB** selon orientation

- **Protéinurie abondante > 3 g/24h ± syndrome néphrotique = glomérulaire : sélective** (lésion glomérulaire minime ou néphrose lipoïdique) ou **non sélective** (lésion visible en MO).
- Le débit de la protéinurie diminue quand le DFG devient inférieur à 50 ml/min
- **Protéinurie abondante sans syndrome néphrotique** : **protéinurie à chaîne légère d'Ig** ou **néphropathie glomérulaire d'installation très récente**
- **Protéinurie moins abondante** : **glomérulaire, tubulaire, interstitielle** ou **vasculaire**

SYNDROME NEPHROTIQUE

- Syndrome néphrotique = définition biologique :
. **Protéinurie > 3 g/24h** chez l'adulte ou **> 50 mg/kg/j** chez l'enfant
. ET **hypoalbuminémie < 30 g/L**
- **Pur** si isolé : sans **hématurie** (microscopique ou macroscopique), ni **hypertension artérielle**, ni **insuffisance rénale organique**
- **Impur** si associée à ≥ 1 des symptômes

Circonstances de découverte : syndrome œdémateux / dépistage à titre systématique (médecine scolaire/ du travail)

Physiopathologie

= Trouble de la perméabilité capillaire glomérulaire multifactoriel :
- **Anomalie de structure** de la membrane basale glomérulaire : **syndrome d'Alport**
- **Perte des charges électronégatives** de la membrane basale glomérulaire : **lésions glomérulaires minimes**
- **Dépôts de protéines dans les glomérules : Glomérulonéphrite extramembraneuse , amylose**
- **Altération des podocytes : hyalinose segmentaire et focale**
- **Altération de l'endothélium : microangiopathie thrombotique**
- **Anomalie des cellules glomérulaires** : prolifération des cellules résidentes, mésangiales, endothéliales ou épithéliales pariétales, infiltration par des cellules circulantes (macrophages, PNN)

Protéinurie	= Essentiellement composée **d'albumine** ou de **protéines de poids moléculaire supérieur** (> 69 kDa) - Fuite urinaire d'albumine, dépassant les capacités de synthèse hépatique → **hypoalbuminémie**
Œdèmes	- **Rétention sodée** dans les cellules principales du tube collecteur cortical - **Déséquilibre de répartition du volume extracellulaire** : secteur interstitiel massivement augmenté, avec volume plasmatique normal ou légèrement augmenté, voire parfois diminué - **Baisse de pression oncotique**, pouvant entraîner une hypovolémie efficace

Diagnostic

C

Syndrome œdémateux

- **Œdèmes mous, blancs, prenant le godet**
- Prédominant:
. En **territoire déclive** : chevilles et jambes en position debout, lombes et dos en décubitus dorsal
. Dans les régions à pression extravasculaire faible : **périorbitaire** (surtout matinal)
- **Hypertension artérielle possible (Dépendant de la cause, et de la présence d'une IRA organique)**
- Plus ou moins progressif selon l'étiologie, parfois avec **oligurie** si installation rapide
- **Prise de poids** : constante, permet de chiffre l'importance de rétention hydrosodée
- L'absence de syndrome œdémateux n'écarte pas le diagnostic, surtout chez les patients suivant un régime sans sel ou traités par diurétiques

TTT

- **Restriction sodée stricte < 2 à 4 g/jour** (soit 34 mEq de sodium)
- **Repos transitoire non strict au lit** (facilite la mobilisation des œdèmes)
- **Diurétique de l'anse** (furosémide ou bumétanide) à posologie croissante en 2-3 prises/j, adapté à la perte de poids (cible = **1 kg/**j), le volume d'urine et la natriurèse/24h
- Association d'autres diurétiques en cas de résistance :
. **Diurétique thiazidique**
. **Amiloride**
- Réponse natriurétique progressive pour éviter une hypovolémie ou une thrombose
- **Perfusion d'albumine :** réservée aux situations d'hypotensions symptomatiques

- **Epanchement séreux transsudatif** possible : **ascite, pleurésie, péricardite**, jusqu'à l'**anasarque**
- **Œdème pulmonaire** : exceptionnel en l'absence d'insuffisance cardiaque
- **Hypovolémie** dans 1/3 des cas : **IRA fonctionnelle**, voire **collapsus**

Bio

Urinaire

- **Protéinurie**, éventuellement détectée par BU, confirmée au laboratoire : permanente, abondante (> 3 g/24h)
- **EPU** : protéinurie sélective ou non
- **Analyse du sédiment urinaire** : recherche d'une **hématurie microscopique** ± de cylindres hématiques
- **Ionogramme urinaire** : ↘ **de natriurèse** (habituellement < 20 mEq/24h), avec **kaliurèse adaptée** aux apports

Sanguine

- **Hypoalbuminémie** < 30 g/L avec **hypoprotidémie** < 60 g/L
- **EPS** :
. ↗ **α2-globuline**, **β-globulines** et **fibrinogène**
. **Hypogammaglobulinémie**
- **EAL** : **hyperlipidémie** fréquente avec **hypercholestérolémie** et **hypertriglycéridémie**
- Associé à l'hypoprotidémie : ↗ **VS, fausse hypocalcémie**
- **Créatininémie** : variable selon la cause du syndrome néphrotique et l'association à une insuffisance rénale organique ou fonctionnelle

DD

= Autres causes d'œdèmes généralisés :
- Rétention sodée : **cirrhose, insuffisance cardiaque, péricardite constrictive**
- Dans de rare cas, l'insuffisance cardiaque droite sévère ou la cirrhose peuvent être associée à une protéinurie
- Autre cause d'hypoprotidémie (mécanisme d'œdème incertain) : **malabsorption, dénutrition…**

<table>
<tr><td rowspan="10">Complication aiguë</td><td rowspan="3">Insuffisance rénale</td><td colspan="2">- Insuffisance rénale fonctionnelle (natriurèse < 20 mmol/L) : discrète, banale à la phase initiale
- Nécrose tubulaire aiguë (parfois avec oligo-anurie) : complication de certains syndromes néphrotiques de l'enfant ou du sujet âgé. Sur hypovolémie sévère et prolongée</td></tr>
<tr><td>Thrombose uni- ou bilatérale des veines rénales</td><td>= Notamment au cours des GEM ou de l'amylose
- Douleur lombaire, hématurie macroscopique ± insuffisance rénale si bilatérale
- Diagnostic à l'imagerie : doppler, TDM ou angio-IRM
- Risque d'extension à la veine cave inférieure et d'embolie pulmonaire</td></tr>
<tr><td colspan="2"></td></tr>
<tr><td rowspan="3">Thrombose vasculaire</td><td colspan="2">= Hypercoagulabilité par perte urinaire de facteurs anticoagulants (antithrombine III, protéine S et C…) et synthèse accrue de facteurs pro-coagulants (protéine C, facteur VIII, fibrinogène…)
- Thrombose vasculaire artérielle ou veineuse (le plus souvent), concernant tous les territoires
- Volontiers à l'installation du syndrome néphrotique, plus fréquent chez l'adulte ou en cas de GEM
- Cas particuliers : thrombose d'une ou des 2 veines rénales, thrombose du sinus veineux cérébral</td></tr>
<tr><td>TTT curatif</td><td>- HNF ou HBPM puis relais par AVK (INR 2-3): prolongé tant que le syndrome néphrotique persiste
- Aspirine + héparine ou thrombectomie en cas de thrombose artérielle
- Equilibration des AVK compliquée par l'hypoalbuminémie (↗ de la forme libre)</td></tr>
<tr><td>TTT préventif</td><td>- Eviter l'immobilisation prolongée, bas de contention
- Eviter la déplétion hydrosodée brutale (cible d'une perte de < 1 à 2 kg/j chez l'adulte)
- Discuter la prescription d'anticoagulant en cas d'hypoalbuminémie profonde < 20 g/L et durable</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Complication infectieuse</td><td colspan="2">= Fuite d'Immunoglobulines et de complément, avec modification de l'immunité cellulaire →risque infectieux, notamment à bactérie encapsulée (pneumocoque, Haemophilus, Klebsiella)
- Infection : - Cutanée : érysipèle, cellulite (favorisée par un syndrome œdémateux majeur) : point d'entrée : érosions, points de ponction généralement.
- Péritonite primitive chez l'enfant : douleur abdominale aiguë fébrile, diagnostic posé sur la ponction d'ascite</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>- Vaccination antipneumococcique et antigrippale à discuter
- Pas d'antibioprophylaxie
- Contre-indication des vaccins vivants en cas de corticothérapie ou immunosuppresseurs</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td colspan="2">- Collapsus par hypovolémie plasmatique</td></tr>
<tr><td rowspan="9">Complication chronique</td><td rowspan="2">Hyper-lipidémie</td><td colspan="2">= Généralement de type mixte IIb par ↗ de production de lipoprotéines hépatiques (VLDL et LDL) et ↘ de leur catabolisme
- Hypercholestérolémie parfois très importante (> 10 mmol/L), athérogène (↗ LDLc), directement corrélée à l'importance de la protéinurie → augmente le risque cardiovasculaire</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>= En cas de syndrome néphrotique durable > 6 mois et résistant au traitement spécifique (hyalinose segmentaire et focale, glomérulopathie extramembraneuse)
- Statine :
. Posologie progressivement croissante
. Sous contrôle des CPK (risque accru de rhabdomyolyse) : à 3 mois ou si symptômes</td></tr>
<tr><td>HTA</td><td colspan="2">= Très fréquente au cours des glomérulonéphrites chroniques
- Objectif : Pression artérielle < 130/80 mmHg
- TTT : IEC ou ARA2 en 1ère intention, puis diurétique thiazidique</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Insuffisance rénale chronique</td><td colspan="2">= Risque selon le type de glomérulopathie, l'effet néphrotoxique direct sur l'épithélium tubulaire d'une protéinurie prolongée (favorise la fibrose interstitielle) et l'hypertension artérielle non contrôlée</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>= Néphroprotecteur non spécifique : objectifs = PA < 130/80 mmHg et protéinurie < 0,5 g/24h
- Régime contrôlé en sel < 6 g/jour
- Bloqueur du SRA = IEC ou ARA2 : à introduire après la phase aiguë, uniquement en cas de syndrome néphrotique durable (ne répondant pas rapidement à un traitement)</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Dénutrition</td><td colspan="2">= Dénutrition par fuite protidique et carence azotée : fréquente, aggravé par la corticothérapie
- Atrophie musculaire : souvent observée à la disparition des œdèmes
- Ostéoporose
- Chez l'enfant : retard de croissance (principalement imputable à la corticothérapie)</td></tr>
<tr><td>TTT</td><td>- Régime normo-protidique suffisant = 1 à 1,5 g/kg/j
- Lors du pic pubertaire : discuter la substitution des corticoïdes par immunosuppresseur</td></tr>
<tr><td>Autres anomalies métaboliques</td><td colspan="2">- Augmentation de la fraction libre plasmatique des médicaments liés à l'albumine (AVK, AINS, statines) : risque de surdosage et d'effet toxique
- ↘ Métaux éléments : carence en fer, en cuivre, en zinc
- ↘ Protéines porteuses : -
. Céruléoplasmine, transferrine
. Vitamine D binding protein : carence en vitamine D
. Thyroxin binding globulin : hypothyroïdie</td></tr>
</table>

<table>
<tr><td rowspan="4">Bilan étiologique</td><td>C</td><td colspan="4">- Début :
. Brutal (quelques heures/jours) : lésions glomérulaires minimes, glomérulonéphrite proliférative
. Progressif (sur plusieurs semaines) = dépôts sans prolifération cellulaire : diabète, glomérulonéphrite extramembraneuse, amylose
- Episodes allergique précédant le syndrome : fréquent dans les néphroses idiopathiques
- Episodes infectieux :
. > 3 semaines : glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse
. Contemporain : maladie de Berger
- Antécédents personnels : diabète, drépanocytose, surdité, VHB, VHC, contage VIH, fièvre méditerranéenne familiale
- Antécédents familiaux de néphropathie: syndrome d'Alport, protéinurie/syndrome néphrotique familial
- Usage antérieur de médicaments : AINS, sels d'or, D-pénicillamine, lithium, anti-VEGF</td></tr>
<tr><td>Bio</td><td colspan="4">- Bilan systématique : glycémie à jeun, fractions C3 et C4 du complément, AAN, sérologie VHB et VHC
+ Chez le sujet > 45 ans : immunoélectrophorèse sanguin et urinaire</td></tr>
<tr><td rowspan="2">PC</td><td colspan="4">- Echographie rénale : recherche d'uropathie malformative</td></tr>
<tr><td>Ponction-biopsie rénale</td><td colspan="3">= Indication systématique, sauf si :
- Enfant de 1 à 10 ans, syndrome néphrotique pur, sans signes extra-rénaux : syndrome néphrotique à lésions glomérulaires minimes par argument de fréquence
- Diabétique avec rétinopathie diabétique et syndrome néphrotique pur, sans hématurie glomérulopathie diabétique par argument de fréquence
- Suspicion d'amylose confirmée à la BGSA
- Glomérulopathie héréditaire déjà identifié dans la famille, seulement si aucun traitement spécifique n'est à proposer
- A discuter en cas de dangerosité de la biopsie : rein unique, trouble de l'hémostase…
- Syndrome néphrotique impur : PBR systématique</td></tr>
<tr><td rowspan="6">Etiologie</td><td rowspan="2">Glomérulo-néphrite primitive</td><td>Syndrome néphrotique pur</td><td colspan="2">- Syndrome néphrotique idiopathique (ou primitif)
. Lésions glomérulaires minimes = néphrose : cause majoritaire chez l'enfant
. Hyalinose segmentaire et focale
- Glomérulopathie extramembraneuse primitive : cause majoritaire chez l'adulte</td></tr>
<tr><td>Syndrome néphrotique impur</td><td colspan="2">- Glomérulonéphrite membrano-proliférative
- Néphropathie à IgA
- Glomérulonéphrite extra-membraneuse
- Glomérulonéphrite endocapillaire ou endo-extra-capillaire</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Syndrome néphrotique secondaire</td><td>Syndrome néphrotique pur</td><td colspan="2">- Diabète
- Amylose AL primitive ou au cours d'un myélome
- Amylose AA secondaire à une maladie inflammatoire chronique</td></tr>
<tr><td rowspan="4">Syndrome néphrotique impur</td><td>Maladie systémique</td><td>- Diabète
- Lupus érythémateux disséminé
- Vascularite nécrosante (rare)
- Purpura rhumatoïde
- Cryoglobulinémie</td></tr>
<tr><td>Infection</td><td>- Infection VHB ou VHC
- Infection VIH
- Glomérulonéphrite aiguë post-infectieuse : streptocoque, pneumocoque
- Infection d'un shunt atrio-ventriculaire
- Autres : paludisme, syphilis, bilharziose</td></tr>
<tr><td>Cancer</td><td>- Tumeur solide : cancer bronchique…
- Hémopathie : myélome multiple, lymphome non hodgkinien
- Gammapathie monoclonale isolée
- Cryoglobulinémie</td></tr>
<tr><td>Médicament</td><td>- AINS
- Lithium
- Anti-VEGF
- D-pénicillamine</td></tr>
<tr><td>Autres</td><td>- Pré-éclampsie</td></tr>
</table>